

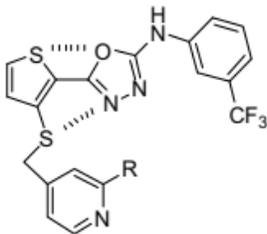
27H-pm05

分子内非結合性相互作用を有する新規キナーゼ阻害剤の創製

○二宮 一雄¹, 茂木 寛幸^{1,2}, 本田 崇宏^{1,2}, 青野 浩之^{1,2}, 伴 正和^{1,2} (1奈良先端
大院,²参天製薬)

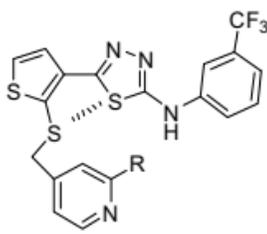
【目的】私たちはこれまでに、オキサジアゾールおよびチアジアゾール構造を有する KDR (VEGFR2 チロシンキナーゼ) 阻害剤を報告している。^{ref} これらの化合物は分子内非結合性相互作用によって異なる安定なコンフォメーションをとり、これらのコンフォメーションと KDR 阻害活性との相関が示唆された。今回、私たちはヘテロ原子間の非結合性相互作用を基盤としたドラッグデザインの一環としてチオフェンを基本骨格とするオキサジアゾールおよびチアジアゾール誘導体をデザイン・合成し、KDR に対する構造活性相関を検討した。

【結果・考察】化合物 **9** および **12** を含む種々のチオフェン誘導体の合成を行い、KDR 阻害活性を評価したところ、オキサジアゾール **9b** は高い阻害活性を示したが、**12b** は活性が減弱した。そこで X 線結晶構造解析を行った結果、オキサジアゾール **9b**、チアジアゾール **12b** とも分子内非結合性相互作用が観測されたものの、それぞれのジアゾール環がチオフェン環に対し 180 度回転した向きで安定化され、異なるコンフォメーションが安定であることが明らかとなった。しかし R に NHAc 基を導入した化合物 **9e**、**12e** は共に強い阻害活性を示したので、これら誘導体において KDR に対する結合様式を推定した。



9b: R = H IC₅₀ = 681 nM

9e: R = NHAc IC₅₀ = 31 nM



12b: R = H IC₅₀ = >10000 nM

12e: R = NHAc IC₅₀ = 73 nM